

Эндокринная гинекология В ТАБЛИЦАХ И СХЕМАХ для практикующих врачей

Под ред. Е.Н.Андреевой, Е.В.Шереметьевой

УДК 618.1:616.4

ББК 57.125я2

Э64

Андреева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, зав. отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Кафедра эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН Г.А.Мельниченко).

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН Л.В.Адамян).

Шереметьева Екатерина Викторовна – к.м.н., врач-эндокринолог, врач акушер-гинеколог отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Э64 **Эндокринная гинекология в таблицах и схемах для практикующих врачей** / под ред. Е.Н.Андреевой, Е.В.Шереметьевой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 240 с.
ISBN 978-5-00030-750-2

Эндокринная гинекология – это особый раздел гинекологии, специалисты которого занимаются диагностикой и лечением гормонально обусловленных гинекологических заболеваний и состояний. Функционирование женской репродуктивной системы более чем на 80% обусловлено эндокринной регуляцией. В книге представлены данные о патогенезе, этиологии, особенностях клинических проявлений гормональных нарушений у женщин начиная с подросткового периода, а также изменениях в репродуктивной системе при сочетанной эндокринной и соматической патологии. Сформулированы современные принципы диагностики и лечения, а также приведены алгоритмы ведения больных с гормональными нарушениями в репродуктивной системе. Цель настоящей книги состоит в обобщении и представлении новейших данных в области эндокринной гинекологии для практических врачей различного профиля, что расширит возможности правильной дифференциальной диагностики и обеспечит обоснованное патогенетическое лечение гормональных нарушений репродуктивной системы у женщин.

Издание является исправленным и дополненным кратким вариантом книги: Вольфф М. фон, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Пер. с нем., под общей редакцией докт. мед. наук, профессора Е.Н.Андреевой.

Эта книга будет полезна акушерам-гинекологам, эндокринологам, терапевтам, врачам общей практики, детским эндокринологам и педиатрам.

УДК 618.1:616.4

ББК 57.125я2

ISBN 978-5-00030-750-2

© Оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2019

© Иллюстрация на обложке: pinckase / Фотобанк «Фотодженика», 2019

Сокращения	8
Введение	11
Критерии, разработанные Канадской целевой группой профилактического здравоохранения для оценки доказательности рекомендаций • Примерная частота встречаемости эндокринологических симптомов и функциональных расстройств • Основные гормоны и гормоноподобные вещества, циркулирующие в организме женщины • Биохимия женских половых гормонов	
1. Гормонсодержащие препараты и их влияние на органы-мишени	17
Относительная сила действия эстрогенов в зависимости от органа-мишени • Суточный синтез андрогенов • Влияние андрогенов • Стандартные дозы эстрогенов, используемые в клинической практике • Синтетические гестагены • Свойства натуральных и синтетических гестагенов • Антиандрогенная активность различных гестагенов	
2. Половое развитие девочки	25
Последовательность внешних проявлений пубертатного развития девочек • Стадии лобкового оволосения у девочек • Концентрация гонадотропинов в сыворотке крови девочек в зависимости от возраста • Стадии развития молочных желез у девочек • Классификация нарушений полового развития, согласованная с детскими гинекологами • Примерная схема полового развития в норме и при его нарушениях • Диагностический и лечебный алгоритм при подозрении на задержку полового созревания • Оценка состояния ребенка при преждевременном половом созревании • Диагностика и лечение при подозрении на преждевременное половое созревание • Причины задержки полового созревания • Причины гигантизма	
3. Менструальный цикл и его нарушения	37
Гормональный цикл женщины • Гормональные изменения во время менструального цикла • Овуляция • Причины ановуляции • Нормальное (физиологическое) маточное кровотечение • Аномальные маточные кровотечения: определения FIGO • Изменения терминологии для нормального и аномального кровотечения: пересмотр FIGO 2018 г. • Классификация PALM-COEIN • Основные изменения в классификации АМК PALM-COEIN: пересмотр FIGO 2018 г. • Дифференциальная диагностика АМК • Первоначальный скрининг для выявления коагулопатии у женщин с АМК • Цели и методы медикаментозного лечения АМК • Основные этапы диагностики согласно FIGO (2018) и NICE (2018) • Три вопроса, которые помогут выявить АМК: влияние на качество жизни, физическое состояние и объем кровопотери • АМК-COEIN: негормональная и гормональная гемостатическая терапия • Медикаментозная терапия АМК – «гормональный» гемостаз • Сравнительная эффективность препаратов, применяемых для лечения АМК • Рекомендации	

по подбору консервативной терапии согласно Классификации доказательств и рекомендаций (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination) • Непрямое сравнение исследований, посвященных терапии АМК • Показания и рекомендуемый объем хирургического лечения женщин с АМК согласно классификационной системе PALM-COEIN • АМК у подростков и их лечение • Этиология первичной и вторичной аменореи • Классификация аменореи, предложенная ВОЗ • Диагностико-лечебный алгоритм при аменорее • Диагностико-лечебный алгоритм при ановуляции или аменорее

4. Миома матки 57

Факторы риска, связанные с развитием миомы • Классификация миом FIGO • Общепринятые показания к хирургическому лечению миомы матки • Хирургическое лечение миомы матки • Показания к применению селективных модуляторов прогестероновых рецепторов • Медикаментозное лечение миомы матки • Алгоритм ведения больных миомой матки • Алгоритм ведения больных с миомой матки с субмукозным расположением узлов • Алгоритм ведения больных при множественной миоме матки • Алгоритм ведения больных с миомой матки и бесплодием

5. Предменструальный синдром 71

Симптомы и эпидемиология ПМС • Клинические формы ПМС в различные возрастные периоды • Факторы риска, этиология и профилактика ПМС • Диагностика и методы лечения ПМС • Схема ведения пациенток с ПМС

6. Контрацепция 81

Современные методы контрацепции и критерий их эффективности • Предотвращение абортс • Факторы выбора метода контрацепции • Методы и средства негормональной и гормональной контрацепции • Эффективность различных методов контрацепции • Начало терапии комбинированными гормональными контрацептивами • Классификация гормональных контрацептивов • Смена метода контрацепции • Особенности применения оральных контрацептивов у подростков и женщин старшей возрастной группы • Вероятность наступления беременности после незащищенного полового акта • Методы посткоитальной экстренной контрацепции • Категории медицинских критериев приемлемости (МЕС) для использования методов контрацепции • Риски при использовании контрацепции после прерывания беременности на разных сроках • Соматический анамнез, сопутствующая патология при выборе контрацепции • Таблетки для экстренной контрацепции • Прогестерон-содержащее вагинальное кольцо • Комбинированные гормональные контрацептивы • Риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, принимающих КОК

7. Синдром гиперандрогении 105

Причины развития гиперандрогенных состояний • Причины гирсутизма с учетом частоты этиологических факторов • Диагностико-лечебный алгоритм для больных с симптомами андрогенизации • Частые причины надпочечниковой гиперандрогении • Особенности различных форм АГС • Андрогенпродуцирующие опухоли (за исключением опухолей, индуцируемых беременностью) • Частые причины алопеции • Особенности наиболее частых причин андрогенизации в период беременности • **Синдром поликистозных**

ячников • Причины резистентности к инсулину • Основные патогенетические звенья СПЯ с учетом роли инсулинорезистентности и гиперинсулинемии • Три больших критерия СПЯ • Фенотипы СПЯ и их характеристика • Алгоритм обследования при подозрении на СПЯ • Основные направления патогенетической терапии при СПЯ • Особенности назначения КОК при СПЯ в монотерапии и в комбинации с метформином • Медикаментозные и немедикаментозные методы стимуляции овуляции при СПЯ • Медикаментозное лечение гирсутизма • Лечение обычных угрей с учетом степени тяжести клинической картины

8. Эндокринопатии 123

Синдром гиперпролактинемии • Этиология гиперпролактинемии • Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза • Агонисты дофамина, в настоящее время зарегистрированные на территории Российской Федерации • Наиболее распространенные побочные явления при терапии агонистами дофамина • Эффективность каберголина и бромокриптина • Особенности ведения пациенток с пролактиномами • Выделения из сосков, не связанные с лактацией: диагностика • **Нарушения углеводного обмена** • Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии • Правила проведения ПГТТ и противопоказания к нему • Беременность и сахарный диабет: риск для здоровья матери и плода • Планирование беременности • **Гестационный сахарный диабет** • Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД • Пороговые значения глюкозы венозной плазмы и HbA_{1c} для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности • Особенности ведения беременности, родов, а также послеродового периода при СД • **Заболевания щитовидной железы у женщин** • Эпидемиология тиреоидных нарушений • Обязательные факторы определения уровня ТТГ при планировании беременности • Диагностическая градация уровней ТТГ в отношении функции щитовидной железы у небеременных • Особенности ведения пациенток с патологией щитовидной железы на фоне беременности и в послеродовой период • Нормальные (безопасные) значения уровня ТТГ в крови у беременных • Рекомендации Американской тиреоидной ассоциации (2017) • Причины гипотиреоза у женщин вне беременности • **Тиреотоксикоз** • Синдром тиреотоксикоза и беременность • Дифференциальная диагностика при тиреотоксикозе • Взаимодействие лекарственных средств с ЩЖ и их влияние на ее функцию • **Остеопороз** • Факторы риска переломов и показания к диагностическим исследованиям • Состояния, заболевания и препараты, способные приводить к развитию вторичного остеопороза • Диагностика остеопороза на основании снижения минеральной плотности кости согласно критериям ВОЗ для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет • Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D • Денситометрическая классификация остеопороза, предложенная ВОЗ • Медикаментозная терапия постменопаузального остеопороза: дозы препаратов, побочные эффекты, противопоказания

9. Диспареуния 157

Соматические причины диспареунии

10. Женская сексуальная дисфункция	163
Особенности женской сексуальной функции • Классификация женской сексуальной дисфункции • Диагностико-лечебный алгоритм при половой дисфункции у женщин • Местное лечение эстрогенными препаратами • Данные литературы по поводу лечения сексуальной дисфункции	
11. Атопическая беременность, риск прерывания беременности на малом сроке	167
Тактика при аборте и внематочной беременности • Значения лабораторных и ультразвуковых показателей в зависимости от срока беременности	
12. Менопауза	171
Периоды климактерия • Стадии старения репродуктивной системы, выделенные рабочей группой STRAW + 10 • Заболевания и состояния, подлежащие дифференциальной диагностике при ночных приступах потливости • Классификация комплементарной и альтернативной медицины, используемая Национальным центром комплементарной и альтернативной медицины • Диагностико-лечебный алгоритм при климактерическом синдроме • Натуральные средства, рекомендуемые при климактерическом синдроме • Дозы гестагенов, назначаемых для защиты эндометрия в секвенциальном или непрерывном режиме при проведении комбинированной эстроген-гестагенной терапии • Вульвовагинальная атрофия • Индекс вагинального здоровья (VHI) • Менопаузальная гормональная терапия и особенности ее применения • Алгоритм проведения УЗИ на фоне менопаузальной гормональной терапии • Алгоритм ведения пациенток с симптомами менопаузы • Гормональные препараты для терапии климактерических расстройств, зарегистрированные в России • Минимально необходимый список обследований женщин, принимающих МГТ	
13. Эндометриоз	187
Частота различных симптомов при эндометриозе • Классификация эндометриоза • Классификация эндометриоза, предложенная ASRM • Эндометриоз. Классификации • Принципы диагностики и лечения эндометриоза • Принципы хирургического лечения эндометриоза • Алгоритмы ведения больных с эндометриозом при бесплодии • Алгоритм ведения больных при аденомиозе • Алгоритм ведения пациенток подросткового возраста с эндометриозом • Хроническая тазовая боль	
14. Женское бесплодие и основные пути решения	201
Уточнение причины бесплодия • Поддержка лютеиновой фазы при различных методах лечения бесплодия • Варианты программ ЭКО • Рекомендации по защите фертильной функции • Примерные схемы и варианты индукции и подавления овуляции • Синдром гиперстимуляции яичников • Факторы риска СГЯ • Классификация СГЯ • Характеристика существующих методов профилактики СГЯ в программах ЭКО • Алгоритм лечения • Классификация и лечение СГЯ	

15. Мужское бесплодие	213
Факторы снижения фертильности у мужчин • Патогенетическая классификация мужского бесплодия • Виды лечения в зависимости от выявленных причин заболевания	
16. Привычный выкидыш	219
Обзор причин, методов диагностики и лечения привычного выкидыша • Диагностико-лечебный алгоритм при привычном выкидыше • Обзор причин, методов диагностики и лечения привычного выкидыша	
Заключение	227
Литература	228

Введение

Эндокринный статус женщины важен в различные возрастные периоды – от начала полового созревания до менопаузы. С эндокринной системой зачастую связаны функциональные расстройства, послужившие причиной обращения к специалисту (от педиатра и врача общей практики до гинеколога либо эндокринолога). Именно поэтому для практикующих врачей так важно иметь глубокие и современные знания в данной сфере. Понимая специфику работы лечащих врачей, в настоящем издании мы постарались систематизировать все имеющиеся на сегодняшний день сведения по проблемам, которые могут встретиться как на приеме у эндокринолога, так и у гинеколога. Все данные основаны на последних мировых рекомендациях (Международной федерации акушеров и гинекологов, Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании, Европейского общества эндокринологов и др.), с учетом пятого издания рекомендаций ВОЗ.

Форма представления материала выбрана также не случайно – это преимущественно таблицы и схемы, т.е. наиболее удобный формат для практики, позволяющий быстро ухватить суть и получить исчерпывающее представление об этиологии, диагностике и терапии конкретной патологии.

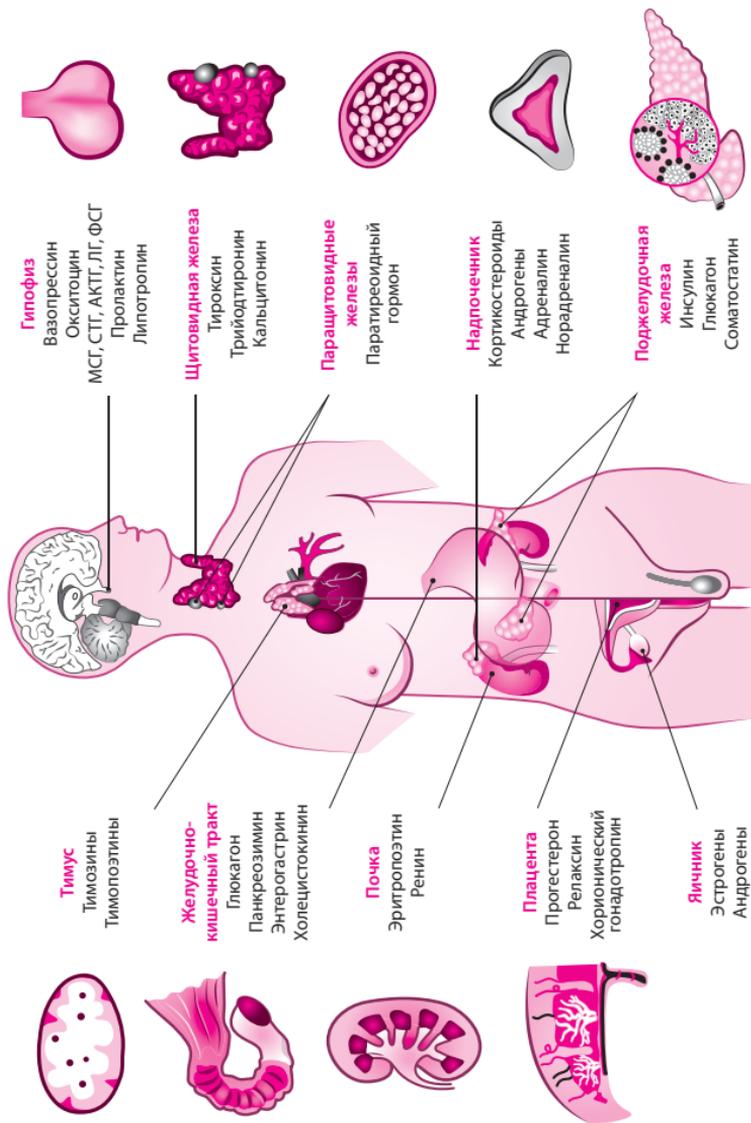
Критерии, разработанные Канадской целевой группой профилактического здравоохранения (Canadian Task Force on Preventive Health Care) для оценки доказательности рекомендаций

Уровни доказательности	Уровни рекомендаций
<p>I. Доказательность основана по крайней мере на данных одного рандомизированного контролируемого исследования</p> <p>II-1. Доказательность основана на данных контролируемого исследования с хорошим дизайном, но без рандомизации</p> <p>II-2. Доказательность основана на данных когортного исследования с хорошим дизайном (проспективного или ретроспективного) или исследования типа «случай-контроль», предпочтительно многоцентрового или выполненного несколькими исследовательскими группами</p> <p>II-3. Доказательность основана на данных сравнительного исследования с вмешательством или без вмешательства. Убедительные результаты, полученные в ходе неконтролируемых экспериментальных испытаний (например, такие как результаты лечения пенициллином в 1940-х годах), также могли быть включены в эту категорию</p> <p>III. Доказательность основана на мнениях авторитетных специалистов, базирующихся на их клиническом опыте, на данных описательных исследований или сообщениях экспертных комитетов</p>	<p>A. Доказательные данные позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие</p> <p>B. Достоверные свидетельства позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие</p> <p>C. Существующие свидетельства являются противоречивыми и не позволяют давать рекомендации за клиническое профилактическое воздействие или против него; однако другие факторы могут влиять на принятие решения</p> <p>D. Существуют достоверные свидетельства в пользу отсутствия клинического профилактического действия</p> <p>E. Существуют доказательные данные против клинического профилактического действия</p> <p>L. Существует недостаточно доказательных данных (в количественном или качественном отношении), чтобы давать рекомендацию; однако другие факторы могут влиять на принятие решения</p>

Примерная частота встречаемости эндокринологических симптомов и функциональных расстройств

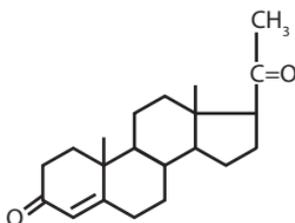
Функциональные нарушения	Частота, %
Нарушение развития в пубертатном периоде <ul style="list-style-type: none"> • Преждевременное половое созревание • Задержка полового созревания 	0,5‰ 2
Первичная дисменорея у подростков	60–90
Аномальные маточные кровотечения <ul style="list-style-type: none"> • Кровотечение на фоне приема гормональных контрацептивов • Кровотечение в постменопаузе 	10–50 10
Предменструальный синдром	20–30
Андрогенизация	10
Нарушение секреции пролактина	1
Половая дисфункция	25–60
Гипотиреоз с субклиническим течением	4–10
Преждевременная недостаточность яичников (<40 лет)	1
Климактерический синдром <ul style="list-style-type: none"> • Перименопауза • Постменопауза 	35–50 30–80
Остеопороз <ul style="list-style-type: none"> • 55 лет • 80 лет 	7 19
Эндометриоз <ul style="list-style-type: none"> • Боли внизу живота • Бесплодие 	50 20–50

Основные гормоны и гормоноподобные вещества, циркулирующие в организме женщины

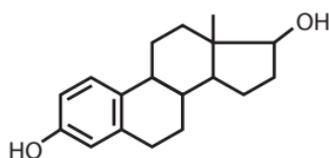


Биохимия женских половых гормонов

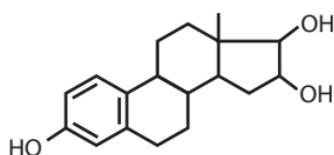
Женские половые гормоны – эстрогены и прогестины (стероиды) – являются производными холестерина.



Прогестерон



Эстрадиол



Эстриол

Эстрогены синтезируются в фолликулах яичников, прогестерон – в желтом теле. Частично гормоны могут образовываться в адипоцитах в результате ароматизации андрогенов.

Синтез эстрогенов активируют лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, синтез прогестерона – лютеинизирующий гормон.

2. Половое развитие девочки

Соматические изменения, сопровождающие начало, прогрессирование и окончание полового созревания у девочек, определяются влиянием эстрогенов и андрогенов, выделяемых яичниками и в меньшей степени надпочечниками. Под влиянием только эстрогенов увеличиваются молочные железы, матка, жировая клетчатка распределяется по женскому типу. Андрогены у девочек обуславливают появление и прогрессирование лобкового и подмышечного оволосения, *acne vulgaris*. Совместное действие этих гормонов находит выражение в пубертатном ускорении роста костей скелета, закрытии эпифизарных зон роста, а также в увеличении наружных половых органов. Роль прогестерона в формировании вторичных половых признаков незначительна. Этот гормон способствует пролиферации альвеол молочных желез.

В последние десятилетия появилась тенденция ко все более раннему началу и ускорению полового и физического созревания с абсолютным увеличением конечных антропометрических показателей по достижении половой зрелости. Это явление, называемое акселерацией, отмечено практически во всех странах, особенно в 50–70-е годы. Однако в последние 10 лет развитие детей несколько замедлилось и наметилась стабилизация акселерации. Тем не менее с помощью статистических наблюдений установлено, что в XX в. начало полового созревания у девочек становится раньше в среднем на 3–4 мес. за каждое десятилетие. Прибавка длины и массы тела за этот же промежуток составляет 1,5–2 см и 1–2 кг соответственно.

Таблица 2.1. Последовательность внешних проявлений пубертатного развития девочек (Frasier, 1980)

Возраст, годы	Внешние признаки
9–10	Гиперемия и пигментация ареолы, рост костей таза
10–11	Нагрубание молочных желез, начальное оволосение лобка
11–12	Рост внутренних и наружных гениталий, дальнейший рост молочных желез, появление подмышечного оволосения
12–13	Пигментация сосков, менархе
13–14	Овуляция
14–15	<i>Acne vulgaris</i> ; снижение тембра голоса
16–17	Прекращение роста скелета

Таблица 2.2. Стадии лобкового оволосения у девочек (цит. по: Marshall, Tanner, 1969)

Стадия	Признаки
P1	Препубертатный период: оволосение отсутствует
P2	Редкие длинные волосы на лобке и незначительная пигментация больших половых губ
P3	Пигментация волос усиливается, они становятся более грубыми и распространяются на все лобковое возвышение
P4	Волосы по жесткости становятся такими же, как у взрослых, но не переходят на внутреннюю поверхность бедер
P5	Оволосение сверху ограничено горизонтальной линией, соответствующей основанию лобкового возвышения, и распространяется на внутреннюю поверхность бедер

Таблица 2.3. Концентрация гонадотропинов в сыворотке крови девочек в зависимости от возраста (цит. по: Wiedemann et al., 1993)

Возраст, годы	50 (2,5–97,5) перцентиль, ЕД/л
ЛГ	
4–6	2,2 (0,4–6,6)
7–9	1,7 (0,4–5,0)
10–11	2,2 (0,4–6,6)
12–15	4,7 (1,4–9,2)
ФСГ	
2–11	<0,07
12–13	1,3 (<0,07–5,4)
14–18	3,4 (0,4–12,9)

Таблица 2.4. Стадии развития молочных желез у девочек (цит. по: Marshall, Tanner, 1969)

Стадия	Описание
B1	Препубертатный период: ткань молочных желез не пальпируется
B2	Ткань молочной железы начинает прощупываться (стадия маммарной почки), околососковый кружок слегка увеличивается
B3	Ткань молочной железы начинает контурироваться и выступает за границы околососкового кружка
B4	Молочная железа продолжает увеличиваться, околососковый кружок возвышается над тканью молочной железы
B5	Околососковый кружок возвращается в плоскость контура молочной железы, возвышается только сосок (стадия зрелой молочной железы, достигается не всегда)

Таблица 8.15. Обязательные факторы определения уровня ТТГ при планировании беременности (Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum, 2017)

Факторы определения уровня ТТГ	1. В анамнезе гипотиреоз/тиреотоксикоз/заболевание ЩЖ
	2. Наличие антител к тиреопероксидазе и зоба
	3. Предшествовавшее облучение головы и шеи
	4. Возраст >30 лет
	5. Наличие СД 1-го типа или других аутоиммунных заболеваний
	6. В анамнезе невынашивание беременности, преждевременные роды, бесплодие
	7. Несколько предшествующих беременностей (≥ 2)
	8. Семейная история аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или нарушение функции ЩЖ
	9. Ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)
	10. Прием амиодарона или лития либо введение в анамнезе йодсодержащих рентгенологических контрастных препаратов
	11. Проживание в районах умеренной/тяжелой йодной недостаточности

Таблица 8.16. Диагностическая градация уровней ТТГ в отношении функции щитовидной железы у небеременных

Уровень			Клиническое состояние
ТТГ, мМО/л	FT ₄	FT ₃	
<0,1	☒☒	☒	Гипертиреоз манифестный (первичный)
0,1–<0,4	Норма	Норма	Субклинический гипертиреоз
0,4–2,5	Норма	Норма	Нормальный лабораторный (референтный) диапазон Физиологическая норма (идеальный уровень) для 95% здоровых людей Минимальная тиреоидная недостаточность, высокий нормальный уровень
>2,5–4,0	Норма	Норма	

Таблица 8.16 (окончание)

Уровень			Клиническое состояние
ТТГ, мМО/л	FT ₄	FT ₃	
4,1– <10,0	Норма	Норма	Субклинический гипотиреоз
10,0 ↑	↓	↓	Гипотиреоз манифестный (первичный)

FT₃ – свободный трийодтиронин; FT₄ – свободный тироксин.

Таблица 8.17. Особенности ведения пациенток с патологией щитовидной железы на фоне беременности и в послеродовой период

Контроль уровня ТТГ в I триместре	Во время беременности в организме женщины увеличивается уровень эстрогенов, что может сопровождаться повышением концентрации тиротропного гормона (ТТГ) на протяжении I триместра беременности примерно у 20% женщин. В то же самое время у других женщин может наблюдаться снижение уровня ТТГ, что обусловлено повышением уровня хорионического гонадотропина (который достигает пика к 10–12-й неделе беременности), что примерно в 2% случаев имеет признаки транзитного гестационного тиреотоксикоза, который характеризуется легкими проявлениями избытка тиреоидных гормонов и неукротимой рвотой на протяжении I триместра беременности
Контроль уровня ТТГ на фоне заместительной терапии	Контроль уровня ТТГ у беременных, которые получают заместительную терапию (левотироксин) или имеют какую-либо патологию щитовидной железы, должен осуществляться каждые 1–2 месяца
Ведение пациенток с патологией щитовидной железы	
Диагностика	При постановке диагноза «гипотиреоз» у беременных мониторинг (диагностика) производится в зависимости от клинической задачи не чаще 1 раза в 2 нед. и не реже 1 раза в 1–2 мес.; оптимально – ежемесячно на протяжении всего периода беременности и в первые несколько месяцев после родов

Таблица 8.17 (продолжение)

Терапия	Если заболевание щитовидной железы имеет хронический характер, препараты левотироксина и йода следует продолжать принимать и после родов (в этом случае длительность приема препаратов необходимо обсуждать с лечащим врачом). Прием левотироксина может рассматриваться у беременных с субклиническим гипотиреозом, учитывая его способность предупреждать развитие заболевания (прогрессирование более значительного гипотиреоза). Минимальный риск несут низкие дозы левотироксина – 25–50 мкг/сут. Левотироксин не используется с целью повышения фертильности у небеременных женщин с положительными показателями антител (аутоиммунные заболевания), которые пытаются при этом забеременеть естественным путем. Субклинический гипотиреоз у женщин, которые прибегают к процедуре экстракорпорального оплодотворения или инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки, необходимо лечить препаратами левотироксина. Цель лечения – достижение концентрации ТТГ <2,5 мМО/л. Диагностику функции щитовидной железы следует проводить до или через 1–2 нед. после контролируемой гиперстимуляции яичников, так как результаты, которые получают во время этой процедуры, тяжело интерпретировать. Женщинам, которые забеременели после управляемой гиперстимуляции яичников, определение уровня ТТГ необходимо повторить через 2–4 нед. после нормализации данного показателя. Беременным женщинам с концентрацией ТТГ >2,5 мМО/л необходимо определять уровень антител к тиреопероксидазе. При проведении терапии гипотиреоза препаратами левотироксина во время беременности другие тиреоидные препараты (например, трийодтиронин или препараты высушенной щитовидной железы) не используются. У пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом (на фоне лечения или без такового) или с высоким риском развития гипотиреоза (например, уровень эутиреоидных антител к тиреопероксидазе положителен после лечения радиоактивным йодом или после гемитиреоидэктомии) необходимо контролировать уровень ТТГ в сыворотке крови примерно каждые 4 недели до середины беременности и хотя бы 1 раз примерно на 30-й неделе гестации.
---------	---

Таблица 8.17 (окончание)

	<p>Больных гипотиреозом женщин репродуктивного возраста, которые получают лечение препаратом левотироксина, необходимо предупреждать о вероятности увеличения потребности в дозе препарата во время беременности. Такие женщины должны ставить в известность врача о подтвержденной или планируемой беременности. Женщины с гипотиреозом, которые получают лечение левотироксином и имеют подозрение на возможную беременность или ее подтверждение (например, положительный тест на беременность в домашних условиях), должны самостоятельно увеличить дозу препарата на 20–30% и срочно сообщить об этом врачу для оперативной диагностики и определения дальнейшей тактики ведения. Одним из способов достижения оптимального увеличения дозы препарата является введение двух дополнительных доз препарата в течение 1 нед.</p>
Патология щитовидной железы в послеродовой период	
<p>После родов доза левотироксина должна быть снижена до той нормы, которая была до момента беременности. Диагностику функции щитовидной железы необходимо проводить через 6 нед. после родов.</p> <p>В некоторых случаях пациентки, которым левотироксин впервые был назначен во время беременности, могут не нуждаться в его использовании после родов, особенно когда доза препарата <50 мкг/сут. Решение о прекращении приема левотироксина по желанию может быть принято пациентом или врачом. При отмене приема левотироксина оценку уровня ТТГ следует проводить через 6 нед.</p>	

Таблица 8.18. Нормальные* (безопасные) значения уровня ТТГ в крови у беременных (Американская тиреоидная ассоциация, 2011–2017 гг.)

Период беременности	Уровень ТТГ, мМО/л
I триместр	0,1–2,5
II триместр	0,2–3,0
III триместр	0,3–3,0

* Однако сейчас все больше данных о необходимости проведения популяционных эпидемиологических исследований для определения референсных значений ТТГ для разных триместров беременности.

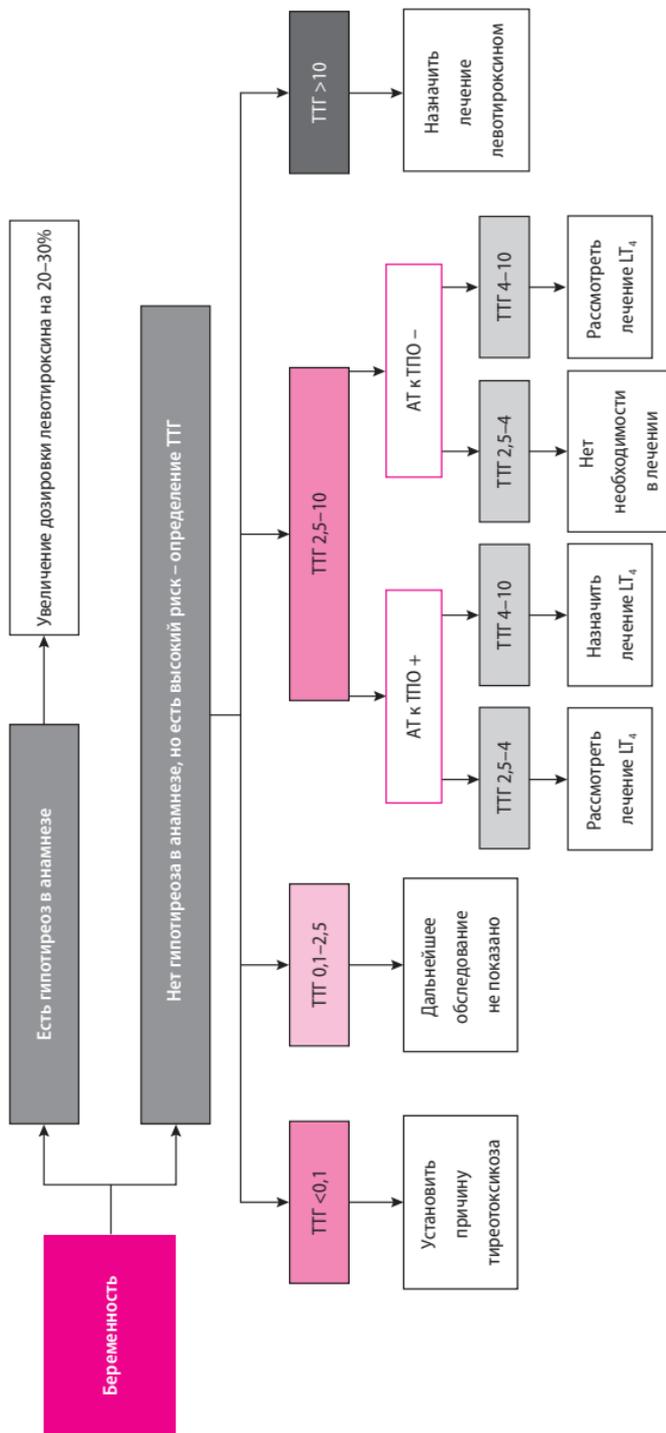


Рис. 8.2. Рекомендации Американской тиреоидной ассоциации (2017). АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе.

9. Диспареуния

Диспареуния – это боль в гениталиях, связанная с половым актом.

Несмотря на то что исторически это понятие развивалось в рамках психологических теорий, современный подход к лечению основан преимущественно на модели интегральной боли. Частота диспареунии зависит от того, какое определение используется, а также от изучаемой популяции. Для постановки адекватного диагноза требуется выделять иницирующие и способствующие факторы. В дифференциально-диагностический ряд входят вагинизм, недостаточность смазки, атрофия и вульводиния (вульварный вульвит). К более редким причинам относятся эндометриоз, застой в малом тазу, спайки, инфекции и патология придатков. Болезненность также может развиваться при нарушениях со стороны уретры, цистите и интерстициальном цистите. Локализация боли при диспареунии может характеризоваться в зависимости от ее глубины как боль на входе и глубокая боль.

Таблица 9.1. Соматические причины диспареунии (Вольф, Штуте, 2017)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
Вульва и преддверие влагалища	<p>Дерматит (экзема)</p> <p>Дерматоз: склерозирующий лишай</p> <p>Дерматоз: красный плоский лишай</p> <p>Язвенные поражения: простой или опоясывающий герпес, болезнь Крона, афты, болезнь Бехчета, мягкий шанкр</p> <p>Гипертрофия половых губ</p> <p>Циркумпизия</p> <p>Генерализованная вульводиния</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Атопия, другие дерматиты • Местно: эритема, трещины, корка • Зуд, болезненность; иногда симптомы отсутствуют • Местно: трещины, изъязвления, образование рубцов • Зуд, жжение, раздражение • Местно: эрозии, изъязвления, образование рубцов • Появляются эпизодически • Местно: изъязвление, болезненность • Раздражение (при физической активности) • Культурная среда • Местно: отсутствие клитора и крайней плоти клитора, сращение половых губ • Эпизодическая или стойкая симптоматика: чувство жжения, болезненность, раздражение, покалывание • Местно: часто отсутствие объективного коррелята; иногда эритема, отека, ограниченная гипер- или гипестезия
Облучение		<ul style="list-style-type: none"> • Опухоль половых органов; опухоль мочевых путей • Местно: бледность, алопеция, потеря эластичности

Таблица 9.1 (продолжение)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
Уретра и мочевой пузырь	Инфекция мочевых путей	<ul style="list-style-type: none"> • Дизурия, поллакиурия, болезненность области мочевого пузыря
	Дивертикул уретры	<ul style="list-style-type: none"> • Дизурия, выделение мочи каплями после мочеиспускания • Местно: припухлость, болезненность при тактильной стимуляции
	Интерстициальный цистит	<ul style="list-style-type: none"> • Боль в животе, дизурия, позывы к мочеиспусканию, никтурия • Местно: болезненность в области мочевого пузыря и вдоль передней стенки влагалища
Преддверие влагалища и влагалище	Атрофия: эстрогенная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • Сухость, раздражение, лактация, олиго-/аменорея; прием малых доз андрогенов, КОК, депонированных гестагенов; анорексия, интенсивные занятия спортом; применение антигормонов, химиотерапия, лучевая терапия, двусторонняя овариэктомия • Местно: снижение эластичности, повышенная ранимость слизистой оболочки, сглаживание складчатости, трещины, повышение pH влагалищной среды
	Кандидозный вульвовагинит	<ul style="list-style-type: none"> • Прием антибиотиков, кортикостероидная терапия, лечение эстрогенами, иммуносупрессия • Местно: эритема, отек, бели, трещины
	Десквамативное воспаление	<ul style="list-style-type: none"> • Раздражение, бели • Местно: эритема, лейкорея, недостаточный титр лактобацилл
	Вульвовагинит (трихомонадный)	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд, бели; иногда симптомы отсутствуют • Местно: подвижные трихомонады, выделение в культуре
	Киста и абсцесс бартолиновой железы	<ul style="list-style-type: none"> • Отек, боль • Местно: кистозное образование в заднем отделе преддверия влагалища

Таблица 9.1 (продолжение)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
	Аллергия на сперму	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд при пенетрации или эякуляции • Местно: появление эритемы, отека после полового акта
	Дерматоз: склерозирующий лишай	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд, трещины, рубцы в области преддверия влагалища; иногда симптомы отсутствуют
	Дерматоз: красный плоский лишай	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд, жжение, бели • Местно: эрозии и изъязвления, образование рубцов
	Недостаточное выделение влагалищного секрета	<ul style="list-style-type: none"> • Сухость слизистой оболочки влагалища, недостаточный опыт половой жизни, сексуальная дисфункция у женщин, синдром Шегрена, вестibuлодиния, прием некоторых лекарственных препаратов
	Облучение	<ul style="list-style-type: none"> • Опухоль половых органов; опухоль мочевого пузыря • Местно: бледность, алопеция, потеря эластичности
Только преддверие влагалища	Вестibuлодиния	<ul style="list-style-type: none"> • Боль, особенно при пенетрации, введении тампона и осмотре в зеркалах • Местно: болезненность при надавливании или прикосновении, эритема
Промежность и задний проход	Эпизитомия	<ul style="list-style-type: none"> • Вагинальные роды, потребовавшие выполнения эпизиотомии • Местно: нарушение заживления раны, болезненность
	Дерматит (экзема)	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд, раздражение • Местно: эритема, отек, трещины
	Воспалительные заболевания кишечника	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея, кровотечение, боль • Местно: отек, трещины, крипт-абсцессы, геморроидальные узлы
Прямая кишка	Ректоцеле	<ul style="list-style-type: none"> • Ощущение обструкции влагалища • Местно: выпячивание стенки прямой кишки во влагалище

Таблица 9.1 (окончание)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
Влагалище	Гипертонус мышц тазового дна	<ul style="list-style-type: none"> Боль, вагинизм Местно: спазм мышц, поднимающих задний проход, при пальпации
	Врожденные аномалии развития: агенезия влагалища, атрезия девственной плевы	<ul style="list-style-type: none"> Невозможность пенетрации
Малый таз	Ретроверсия матки или ее пролапс	<ul style="list-style-type: none"> Глубокая диспареуния
	Лейомиома	
	Эндометриоз, аденомиоз матки	<ul style="list-style-type: none"> Спастическая боль, глубокая диспареуния, меноррагия, дисменорея, болезненная фиксированная матка, узлы в прямокишечно-маточном углублении и прямокишечно-влагалищной перегородке, объемное образование яичников, чувствительное к пальпации
	Опухоль придатков матки	<ul style="list-style-type: none"> Глубокая диспареуния, цикличность жалоб, объемное образование яичника, чувствительное к пальпации
	Воспалительные заболевания органов малого таза	<ul style="list-style-type: none"> Хроническое течение, глубокие боли, глубокая диспареуния, болезненность шейки матки, тела матки, яичников
	Синдром раздраженной толстой кишки	<ul style="list-style-type: none"> Глубокая диспареуния; иногда симптомы отсутствуют

13. Эндометриоз

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Трудности ведения больных эндометриозом связаны с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания, тактика зависит от возраста пациентки, формы/стадии заболевания, характера симптомов, репродуктивных задач, а также от рисков, побочных эффектов и экономической рентабельности лечения. В ряде случаев эндометриоз рассматривают как хроническое рецидивирующее заболевание, требующее постоянного внимания и лечения.

Таблица 13.1. Частота различных симптомов при эндометриозе

Симптомы	Частота, %
Вторичная дисменорея	70
Гиперменорея/меноррагия	30
Диспареуния	30
Дизурия/дисхезия	5
Ультразвуковые симптомы эндометриоза	30

Таблица 13.2. Классификация эндометриоза

Клини- ческие класси- фикации эндоме- триоза	По происхождению
	По глубине поражения
	По локализации экстрагенитального эндометриоза
Класси- фикация внутрен- него эндо- метриоза	Стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки
	Стадия II – патологический процесс переходит на мышечные слои
	Стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова
	Стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов
Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным. Характерное отличие от миомы матки – отсутствие капсулы и четких границ	
Классифи- кация эндоме- триоид- ных кист яичников	Стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей
	Стадия II – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника
	Стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника
	Стадия IV – двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс

Таблица 13.2 (окончание)

Классификация эндометриоза ретроцервикальной локализации	Стадия I – эндометриoidные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки
	Стадия II – прорастание эндометриoidной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки
	Стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки
	Стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия, с вовлечением дистальных отделов мочевыделительной системы (мочеточники и мочевого пузыря)

Таблица 13.3. Классификация эндометриоза, предложенная ASRM (1997; с изменениями)

Эндометриоз		<1 см	1–3 см	>3 см
Брюшина	Поверхностный	1	2	4
	Глубокий	2	4	6
Яичники	R поверхностный	1	2	4
	R глубокий	4	16	20
	L поверхностный	1	2	4
	L глубокий	4	16	20
	Облитерация прямокишечно-маточного углубления	Частичная 4	–	Полная 40
Спайки		Вовлечено <1/3	Вовлечено 1/3–2/3	Вовлечено >2/3
Яичники	R нежные	1	2	4
	R плотные	4	8	16
	L нежные	1	2	4
	L плотные	4	8	16
Маточные трубы	R нежные	1	2	4
	R плотные	4 ¹	8 ¹	16
	L нежные	1	2	4
	L плотные	4 ¹	8 ¹	16

L – левый (левая), R – правый (правая).

¹ При полной дистальной обструкции маточной трубы количество баллов составляет 16.

I стадия (минимально выраженный эндометриоз) – 1–5 баллов; II стадия (легкие проявления эндометриоза) – 6–15 баллов; III стадия (умеренно выраженный эндометриоз) – 16–40 баллов; IV стадия (тяжелый эндометриоз) – >40 баллов.

Наружный

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name: _____ Date: _____
Age: _____ (Years) _____ (Months) _____ (Days) _____ (Hours) _____ (Minutes) _____ (Seconds) _____ (Tenths)
History: _____
Presenting Complaint: _____
Past History: _____
Family History: _____
Social History: _____
Allergies: _____
Current Medication: _____
Previous Surgeries: _____
Previous Treatments: _____
Previous Investigations: _____
Previous Pathology: _____

ENDOMETRIOSIS	Stage		Site
	< 1 cm	> 1 cm	
PERITONEAL	1	2	4
DIAPHRAGM	2	4	6
RECTOGENITAL	3	5	7
OVARY	4	6	8
UTERUS	5	7	9
BLADDER	6	8	10
TISSUE	7	9	11
DIAPHRAGM	8	10	12
PERITONEAL	9	11	13
DIAPHRAGM	10	12	14
PERITONEAL	11	13	15
DIAPHRAGM	12	14	16
PERITONEAL	13	15	17
DIAPHRAGM	14	16	18
PERITONEAL	15	17	19
DIAPHRAGM	16	18	20
PERITONEAL	17	19	21
DIAPHRAGM	18	20	22
PERITONEAL	19	21	23
DIAPHRAGM	20	22	24
PERITONEAL	21	23	25
DIAPHRAGM	22	24	26
PERITONEAL	23	25	27
DIAPHRAGM	24	26	28
PERITONEAL	25	27	29
DIAPHRAGM	26	28	30
PERITONEAL	27	29	31
DIAPHRAGM	28	30	32
PERITONEAL	29	31	33
DIAPHRAGM	30	32	34
PERITONEAL	31	33	35
DIAPHRAGM	32	34	36
PERITONEAL	33	35	37
DIAPHRAGM	34	36	38
PERITONEAL	35	37	39
DIAPHRAGM	36	38	40
PERITONEAL	37	39	41
DIAPHRAGM	38	40	42
PERITONEAL	39	41	43
DIAPHRAGM	40	42	44
PERITONEAL	41	43	45
DIAPHRAGM	42	44	46
PERITONEAL	43	45	47
DIAPHRAGM	44	46	48
PERITONEAL	45	47	49
DIAPHRAGM	46	48	50
PERITONEAL	47	49	51
DIAPHRAGM	48	50	52
PERITONEAL	49	51	53
DIAPHRAGM	50	52	54
PERITONEAL	51	53	55
DIAPHRAGM	52	54	56
PERITONEAL	53	55	57
DIAPHRAGM	54	56	58
PERITONEAL	55	57	59
DIAPHRAGM	56	58	60
PERITONEAL	57	59	61
DIAPHRAGM	58	60	62
PERITONEAL	59	61	63
DIAPHRAGM	60	62	64
PERITONEAL	61	63	65
DIAPHRAGM	62	64	66
PERITONEAL	63	65	67
DIAPHRAGM	64	66	68
PERITONEAL	65	67	69
DIAPHRAGM	66	68	70
PERITONEAL	67	69	71
DIAPHRAGM	68	70	72
PERITONEAL	69	71	73
DIAPHRAGM	70	72	74
PERITONEAL	71	73	75
DIAPHRAGM	72	74	76
PERITONEAL	73	75	77
DIAPHRAGM	74	76	78
PERITONEAL	75	77	79
DIAPHRAGM	76	78	80
PERITONEAL	77	79	81
DIAPHRAGM	78	80	82
PERITONEAL	79	81	83
DIAPHRAGM	80	82	84
PERITONEAL	81	83	85
DIAPHRAGM	82	84	86
PERITONEAL	83	85	87
DIAPHRAGM	84	86	88
PERITONEAL	85	87	89
DIAPHRAGM	86	88	90
PERITONEAL	87	89	91
DIAPHRAGM	88	90	92
PERITONEAL	89	91	93
DIAPHRAGM	90	92	94
PERITONEAL	91	93	95
DIAPHRAGM	92	94	96
PERITONEAL	93	95	97
DIAPHRAGM	94	96	98
PERITONEAL	95	97	99
DIAPHRAGM	96	98	100

* For the bilateral end of the diagram, the complete column, change the given number to 100.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 50.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 25.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 12.5.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 6.25.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 3.125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 1.5625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.78125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.1953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.09765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.048828125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0244140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.01220703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.006103515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0030517578125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00152587890625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000762939453125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0003814697265625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00019073486328125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000095367431640625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000476837158203125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00002384185791015625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000011920928955078125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000059604644775390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000298023223876953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000001490116119384765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000007450580596923828125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000037252902984619140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000186264514923095703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000931322574615478515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000004656612873077392578125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000023283064365386962890625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000116415321826934814453125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000582076609134674072265625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000002910383045673370361328125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000014551915228366851806640625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000072759576141834259033203125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000363797880709171295166015625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000001818989403545855975830078125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000009094947017729279879150390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000045474735088646399395751953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000227373675443231996978759765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000001136868377216159984893798828125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000005684341886080799924468994140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000028421709430403999622344970703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000142108547152019998111724853515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000710542735760099990558624267578125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000355271367880049995279312133890625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000017763568394002499763965606692578125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000088817841970012498819828033462890625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000444089209850062494099140167314453125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000002220446049250312470495700836572265625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000001110223024625156235235004182861328125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000005551115123125781176175020914140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000277555756156289058787510454703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000138777878078144529393757273515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000693889390390722646968786367578125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000003469446951953613234843931837890625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000017347234759768066172219659189453125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000008673617379884033086109829594765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000043368086899420165430549147973828125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000021684043449710082715274573993690625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000108420217248550413576372869968453125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000542101086242752067881864349892265625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000271050543121376033940932249461328125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000001355252715606880169704661247306640625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000677626357803440084852330623668203125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000338813178901720042426165311834140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000001694065894508600212113276591670703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000008470329472543001060566382958353515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000423516473627150053028319147917678125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000002117582368135750026516459589588390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000001058791184067875013257729794944203125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000052939559203393750662886497472210625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000264697796016968750331442487361103125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000013234889800848437501657212386805515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000661744490042421875082860619340278125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000003308722450212109375414303096701390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000016543612251055546877071515483506928125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000827180612552777343853575774175346140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000004135903062763886719267878870876730703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000206795153138194335963393943543865140625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000103397576569097167981696971771932703125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000516987882845485839908484958859663515625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000025849394142274291995424247942983278125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000129246970711137149977121239714916390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000064623485355568574988560619857455803125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000032311742677784287494428009928727790625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000016155871338891438747221404996436390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000080779356694457193736110224982181953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000040389678347228596868055124910959765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000002019483917361429843402756245497978125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000001009741958680714921701378122724890625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000005048709793403574608506890613744953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000002524354896701787304253445306872238125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000012621774483508936521267227534361190625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000631088724175446826063361376718055625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000315544362087723413031656888359278125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000001577721810438617065157829441796390625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000000788860905219308532578914720997953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000003944304526096542662894573604989765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000001972152263048271331447286802249478125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000986076131524135665723643401124738125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000004930380657620678328618217005623690625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000002465190328810339164309108502731953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000001232595164405169582154554251369765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000000006162975822025497910772771256839878125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000000003081487911012748955386385628419478125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000000001540743955506374477693192814209738125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000007703719777531872388965964071049738125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000003851859888765936194482982035524738125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000000019259299443829680972414910177623690625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000000009629649721914844046207455088831953125.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000000004814824860957422023102275444419765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000000002407412430478711011551137722209765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000000001203706215239355505775568611049765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000000060185310761967775288778430549765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.000000000000000000000000000000000300926553809838876443892152748765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.0000000000000000000000000000000001504632769049194382219460763748765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000000007523163845245971911097303768765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000000003761581922622985955548651893768765625.
* For the unilateral end of the diagram, change the given number to 0.00000000000000000000000000000000001880790961311492977